

## 16. INTERDISZIPLINÄRES KINDERIMMUNOLOGISCHES ARBEITSTREFFEN

und 4. Meeting (Herbsttagung) des Arbeitskreises „Pädiatrische Immunologie“  
der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

12. Oktober 2012 in Leipzig-Gohlis

---

**Schwerpunkt:** Primäre Immundefekte

**Wissenschaftliche Leitung:** Michael Borte (ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL) am Klinikum St. Georg Leipzig, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies Leipzig), Ulrich Sack (Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) und Institut für Klinische Immunologie der Universität Leipzig)

### Vorträge

- Maria Fasshauer, Michael Borte (Leipzig)  
**SIGNS – Versorgungsforschungsstudie bei Immundefekten in Deutschland**
- Joachim Roesler (Dresden)  
**Durch CGD vorgetäuschter M. Crohn**
- Michael Borte (Leipzig)  
**Primäre Immundefekte – die neue S2k-Leitlinie**
- Stefan Fest (Leipzig)  
**PFAPA - Falldarstellung**
- Andreas Boldt (Leipzig)  
**Durchflusszytometrie bei Immundefekten**
- Stephan Borte, Michael Borte (Leipzig)  
**Trends im Neugeborenen-Screening für primäre Immundefekte**
- Marta Rizzi (Freiburg/Br)  
**Functional classification of primary antibody deficiencies**
- Carsten Speckmann (Freiburg/Br)  
**Kombinierte Immundefekte jenseits des 1. Lebensjahres**
- Gerd Horneff (St. Augustin)  
**Differenzialtherapie mit Biologika in der pädiatrischen Rheumatologie**
- Johanna Krudewig, Tim Niehues (Krefeld)  
**Leitlinienbasierte Therapie primärer Immundefekte**
- Anja Sonnenschein, Wilma Mannhardt-Laakmann (Mainz)  
**Impfungen bei Immundefekten**

Die Sächsische Landesärztekammer hat die Veranstaltung mit 7 Punkten zertifiziert.

**16. INTERDISZIPLINÄRES KINDERIMMUNOLOGISCHES ARBEITSTREFFEN,  
4. MEETING (HERBSTTAGUNG) DES ARBEITSKREISES PÄDIATRISCHE  
IMMUNOLOGIE (AKPI) DER DGFI  
LEIPZIG, 12. OKTOBER 2012**

MICHAEL BORTE, BIRGIT LABITZKE, ULRICH SACK

Am 12. Oktober 2012 fand in Leipzig das **16. Interdisziplinäre Kinderimmunologische Arbeitstreffen** statt, eine gemeinsame Veranstaltung der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik (GfID), des Arbeitskreises Pädiatrische Immunologie (AKPI) der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), des Translationszentrums für Regenerative Medizin Leipzig (TRM) und des Immundefektzentrums Leipzig (IDCL) am Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig. Die Organisation und wissenschaftliche Leitung lagen wieder in den Händen von Prof. Dr. Michael Borte (Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig) und Prof. Dr. Ulrich Sack (Universität Leipzig), unterstützt von Birgit Labitzke und Silvie Kusek.

Schwerpunkt der Veranstaltung waren diesmal **chronische Immundefekte**, ein thematischer Fokus der Leipziger Kollegen. Die Referenten und Teilnehmer kamen aus zahlreichen deutschen Zentren, wobei sich ebenso klinisch wie labordiagnostisch tätige Kollegen aktiv beteiligten. Zudem nahmen Vertreter mehrerer Anbieter diagnostisch und therapeutisch wichtiger Produkte an der Veranstaltung teil.

Maria Faßhauer (Klinikum St. Georg, Leipzig) stellte die SIGNS-Studie vor, eine offene, nicht-kontrollierte, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie an 550 Patienten mit Immundefekt oder neurologischen Erkrankungen unter **Immunglobulin-Substitution**. Erste Ergebnisse zeigen vor allem eine starke zeitliche Verzögerung zwischen ersten Symptomen und der Diagnosestellung. Familienanamnestische Angaben hingegen sind in dieser Untersuchungskohorte weniger hilfreich, da entsprechende Symptome häufig bagatellisiert werden. Die häufigsten Begleiterkrankungen bei Kindern sind Atemwegs-, gastrointestinale und Hauterkrankungen, während sich bei Erwachsenen die Komorbidität eher den alterstypischen Verhältnissen annähert. 71 % der Kinder erhalten heute subkutane Präparate, Erwachsene nur zu 11 %.

Im zweiten wissenschaftlichen Vortrag stellte Joachim Rösler (Technische Universität Dresden) einen durch **chronisch-granulomatöse Erkrankung** (CGD) vorgetäuschten Morbus Crohn bei 9 Patienten vor. Bei der CGD ist die Funktion der NADPH-Oxydase gestört, dadurch kommt es zu einer Vielzahl infektiöser Komplikationen. Ein typischer Befund sind Aspergillosen mit „kalten Abszessen“ an der Brustwand. Bei nachgewiesener Verminderung der reaktiven Sauerstoffmetabolite können die einzelnen Komponenten des Enzymkomplexes gezielt untersucht werden. Zum Teil werden monosymptomatische Manifestationen gefunden, vor allem bei Fällen mit Restaktivität. Diese können dem klinischen Bild eines Morbus Crohn ähneln. Diagnostisch kann die Unterscheidung sehr schwierig sein. Bei Verdacht auf Morbus Crohn sollte eine CGD bei frühem Beginn, einschlägiger Familienanamnese, Nachweis pigmentierter Makrophagen in der Biopsie, schlechtem Ansprechen auf die Therapie und CGD-typischen Begleitsymptomen in Erwägung gezogen werden. Die therapeutischen Optionen reichen von medikamentöser Behandlung bis hin zur Stammzelltransplantation bei dramatischen klinischen Verläufen.

Michael Borte stellte im Folgenden Fallbeispiele für **primäre Immundefekte** vor, zum ersten ein Kind mit einem zeitig diagnostizierten Immunglobulinmangel. Die nächsten beiden vorgestellten Kinder wurden erst nach vielen schweren Infektionen im jugendlichen Alter diagnostiziert, wobei bereits Komplikationen vorlagen. Es wurde dabei deutlich, dass häufig differentialdiagnostisch nicht an einen Immundefekt gedacht wird. Daher wurde unter wesentlicher Mitwirkung von Ilka Schulze und Susan Farmand aus Freiburg eine S2k-Leitlinie bei der AWMF entwickelt. Mit den beiden Akronymen ELVIS und GARFIELD werden die typischen Warnzeichen zusammengefasst. Zudem wurden immunologische Notfälle definiert, deren Auftreten bei Kindern zu einer sofortigen detaillierten Diagnostik führen sollte. In der Diskussion wurde deutlich, dass neben dem Nachweis der Immunglobulinsubklassen die durchflusszytometrische Analytik mit einem erweiterten Panel wegweisend ist, gefolgt von einer molekularbiologischen Feindifferenzierung. Seit 2012 können die durchflusszytometrischen

Untersuchungen auf einen angeborenen Immundefekt über Ringversuche besser standardisiert werden, dies wird ab 2013 auch für die Immunglobulinsubklassen möglich sein.

Stefan Fest (Universität Leipzig) stellte einen **PFAPA-Fall** vor und legte dar, dass es sich hier um ein inflammatorisches Krankheitsbild mit T-Zellbeteiligung handelt. Das vorgestellte Kind kam hochfiebernd mit starken Inflammationszeichen, aber ohne Erregernachweis in ärztliche Betreuung. Antibiotikatherapie brachte erwartungsgemäß keine Besserung. Damit wurden die periodischen Fiebersymptome differentialdiagnostisch ins Kalkül gezogen. Richtungsweisend für die Diagnostik eines PFAPA-Syndroms waren orale Aphten und eine Lymphknotenschwellung im Kieferbereich. Die zellulär-Immunologischen Parameter, insbesondere CD8-positive T-Zellen, ändern sich dabei mit den Fieberschüben. In der anschließenden Diskussion wurden insbesondere die therapeutischen Konsequenzen sehr kontrovers vorgeschlagen. Eine Möglichkeit ist sicherlich eine hochdosierte Ibuprofen-Paracetamol-Therapie, ein aggressiveres Vorgehen ist bei der guten Prognose möglicherweise nicht angezeigt, obwohl gerade Tonsillotomien einen guten Langzeiteffekt haben.

Daran schloss sich eine Präsentation von Andreas Boldt (Universität Leipzig) über die durchflusszytometrische **Analyse bei chronischen Immundefekten** an. Die Indikationen gehen dabei aber weit über angeborene Immundefekte hinaus. Anhand von 8 durchflusszytometrischen Panels kann gewährleistet werden, dass die überwiegende Mehrheit der phänotypischen Veränderungen von diagnostischer Relevanz schnell, sicher und aus geringsten Blutmengen erfasst werden. Damit ist es möglich, einen Überblick über die peripheren Lymphozyten, aber auch Subpopulationen der B-, T- und NK-Zellen. Die dargestellten Panels wurden dabei immer mit klinischen Indikationen und den dazu gehörenden Indikationen untersetzt. Entsprechend der gefunden Ergebnisse müssen sich zusätzlich funktionale und/oder molekulare Methoden anschließen.

Stephan Borte (Karolinska Institut Stockholm/Universität Leipzig) stellte Trends im **Neugeborenencreening** auf Immundefekte dar. Neben den „klassischen“ Stoffwechselerkrankungen im Screening besteht durch Nachweis von KRECs und TRECs mittlerweile eine gute Möglichkeit, auch nach Immundefekten zu suchen. Etabliert ist dies schon in einzelnen Ländern der USA und in Sachsen läuft derzeit eine Pilotphase. Bisherige Ergebnisse belegen eine unerwartet hohe Inzidenz an angeborenen Immundefekten, die auch gesundheitsökonomisch die Einführung dieses Frühtests rechtfertigen. Zudem gibt es neue Entwicklungen, aus Trockenblutkarten insbesondere den Nachweis mutierter/fehlender Proteine zu führen. Der Nachweis von IgA scheint bisher wenig erfolgversprechend, obwohl RNAs theoretisch in Frage kommen. Perspektivisch werden sicherlich zukünftig mehr Immundefekte im Neugeborenencreening nachgewiesen.

Marta Rizzi (Universität Freiburg) stellte ihre Ergebnisse zur **funktionellen Charakterisierung** von primärem Immunglobulinmangel vor. Neben der phänotypischen Erfassung der Subpopulationen stellen funktionale Assays eine gute Option dar. Die Kulturen laufen dabei zum Teil über eine Woche und sind in hohem Maße individuell entsprechend der jeweiligen Funktionalitäten der untersuchten B-Lymphozyten: Differenzierung, Proliferation und Immunglobulinsekretion bzw. Klassenswitch. Über zytometrischen Nachweis der Zellen nach Kultur, aber auch mittels Ca<sup>++</sup>-Messung oder Phosphorylierungsanalysen können zelluläre Interaktionen so genau untersucht werden. Neben dem B-Zell-Rezeptor gibt es hier insbesondere für TLRs und die T-B-Interaktion interessante Befunde.

Carsten Speckmann, ebenfalls von der Universität Freiburg, stellte **kombinierte Immundefekte** jenseits des 1. Lebensjahres vor. Ein erster vorgestellter Fall war ein 5jähriger Junge mit Lymphopenie, mit mitunter schweren Infektionen und Granulomen. Zytometrisch zeigte sich ein T low B+ NK- Phänotyp. Interessanterweise fand sich die nachgewiesene Mutation nicht in den T-Zellen, sondern nur in den anderen Lymphozyten, es handelte sich also um eine hypomorphe Mutation mit partieller somatischer Reversion. Bei einem zweiten, 7jährigen Jungen war vor allem ein hartnäckiger Husten ab dem 6. Lebensjahr auffällig. Hier lagen wenige T-Helferzellen, B- und NK-Zellen vor, die ADA-Aktivität war sehr gering. Die Kombination auf einer splice site-Mutation und einer null-Mutation führten hier zum Bild eines late onset-SCID. Trotz möglicherweise normaler Immunglobuline sollte bei entsprechender Symptomatik an einen sich spät manifestierenden Immundefekt gedacht werden. Für die Klassifikation solcher Erkrankungen wird die Nomenklatur einer „profound combined immunodeficiency“ P-CID vorgeschlagen. Klinisch werden die betroffenen Patienten durch Infektionen und Zeichen einer Immundysregulation auffällig. Auf der Internetseite der P-CID-Studie finden sich wichtige klinische Informationen.

Gerd Horneff (Sankt Augustin) leitete zur **Immuntherapie** bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) über. Gegenüber der prä-Biologika-Ära hat sich die Prognose für JIA-Patienten deutlich gebessert. Ein Netzwerk entzündlicher Zellen und Zytokine spielen bei der Pathogenese eine zentrale Rolle. Eine mittlerweile fast unüberschaubar große Anzahl von Biologicals setzt an vielen spezifischen Stellen der pathologisch relevanten Kaskaden an. Anhand konkreter klinischer Entitäten und Verlaufsformen wurde die Therapie gegen Interleukin-1beta bei JIA und anderen pädiatrischen Arthritiden dargestellt. Hintergrund der guten Wirksamkeit ist wohl die enge Verwandtschaft zu autoinflammatorischen Erkrankungen. Weiterhin wurden Anwendungen der anti-TNFalpha-Therapie und der T-Zell-Blockade mit CTLA4-IgG in der Pädiatrie auf molekularer Ebene und anhand klinischer Studien präsentiert. Abschließend wurden Komplikationen, Informationen zu Biologicals als Therapieoption bei Makrophagenaktivierungssyndrom und eine kritische Einschätzung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten zusammengefasst.

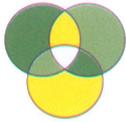
Der Vortrag von Gregor Dückers und Johanna Krudewig (Krefeld) erklärte die **leitlinienbasierte Therapie** des primären Antikörpermangels. Mittlerweile wurde ein S3-Konsens erreicht. Initial stellte er den Leitlinienprozess im Detail vor. Zu den Empfehlungen wurden ausgewählte Aspekte gezielt ausgewählt. Dies betraf die angestrebten Immunglobulin-Talspiegel, das Vorgehen bei Impfungen und die begleitende Antibiotikatherapie. Die Veröffentlichung der Leitlinie ist durch die AWMF in Bälde zu erwarten. Die Empfehlungen wurden im Auditorium sehr kontrovers diskutiert. Es zeigte sich, dass Empfehlungen bei der hohen Diversität an Immundefekten immer nur eine grobe Orientierung bieten können.

Wilma Mannhardt-Laakmann (Universität Mainz) sprach über **Impfungen bei Immundefizienzen**. Bei immundefekten Patienten hat die Einschränkung der Infektgefährdung Priorität. Die STIKO empfiehlt serologische Impferfolgskontrolle und Verzicht auf Lebendimpfstoffe. Bei Totimpfstoffen ist der Impferfolg nach Literaturangaben für HIV-Patienten auch bei geringer T-Zell-Zahl (aber zumindest 200/ $\mu$ l) nicht gering, teilweise muss aber mehrfach immunisiert werden. Lebendimpfstoffe können hier auch eingesetzt werden und führen ebenso zur Serokonversion, gekoppelt an die T-Helferzellzahl. Todesfälle wurden nur sehr selten beschrieben. Auch 18 Monate nach allogener Stammzelltransplantation kommt es zur Serokonversion, empfohlen wird ein Beginn mit Impfungen 24 Monate nach Transplantation. Im Gegensatz dazu soll die Impfung bei solider Organtransplantation davor erfolgen. Patienten mit primären Immundefekten sind selten in diesem Zusammenhang gezielt untersucht worden. Totimpfstoffe führen hier nicht immer zu wirksamen Titern. Bei Lebendimpfstoffen wurden auch Todesfälle von PID-Patienten beschrieben. Durch die Immunglobulinsubstitution werden viele protektive Immunglobuline mit übertragen, so dass für viele Impfungen die Notwendigkeit entfällt. IgA-Mangel ist keine Kontraindikation. Ab 500 Helferzellen/ $\mu$ l sind Lebendimpfungen voraussichtlich kein Problem, allerdings lässt der Schutz unter Umständen schneller nach, und für zahlreiche Immundefekte ist die Studienlage nicht ausreichend. Der rasch abnehmende Impftiter lässt häufige Boosterungen notwendig erscheinen.

Die Beiträge des 16. KIAT zu chronischen Immundefekten sollen in einem Band der Reihe **Immundiagnostische Bibliothek** zusammengefasst werden. Wir danken der DGfI und den beteiligten Sponsoren sehr herzlich für die Unterstützung der Veranstaltung und des Buchprojektes.

Am 11. Oktober 2013 wird das 17. Interdisziplinäre Kinderimmunologische Arbeitstreffen (= 6. Meeting des Arbeitskreises Pädiatrische Immunologie der DGfI) stattfinden. Die Ankündigungen werden rechtzeitig erfolgen.

Leipzig, am 12.10. 2012



Initiative für das  
rheumakranke Kind e.V.



Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.

Geschäftsstelle:  
Initiative für das rheumakranke Kind e.V.  
Delitzscher Str. 141  
04129 Leipzig  
Bankverbindung  
Sparkasse Leipzig  
Konto-Nummer 110 060 5734  
Bankleitzahl 860 555 92

## Klinikum St. Georg gmbH

AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

Ein Unternehmen der ST. GEORG UNTERNEHMENSGRUPPE 

